

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Diastase - und Antithrombin - III Bestimmung für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Pankreatitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Müller
aus Melle Krs. Melle

Marburg 1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Diastase - und Antithrombin - III Bestimmung für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Pankreatitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Müller
aus Melle Krs. Melle

Marburg 1967

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 2.2.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med.et med.dent. H.Heuser

Referent: Prof.Dr.med. H.J.Streicher

Correferent: Prof.Dr.med.M.Schwaiger



Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

Seite

A Pankreatitis

- | | |
|---|---|
| 1. Metabolische Läsionen | 1 |
| 2. Begleitpankreatitis | 1 |
| 3. Autodigestiv - tryptische Pankreatitis | |
| a) Pathogenese | 1 |
| b) Auswirkungen auf den Kreislauf | 4 |
| c) Chronische Pankreatitis | 5 |
| d) Postoperative Pankreatitis | 5 |
| e) Spätfolgen | 6 |

B Therapie

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Akute Pankreatitis | 6 |
| 2. Chronische Pankreatitis | 9 |

C Diagnostik

- | | |
|----------------------------------|----|
| 1. Klinisches Bild | 9 |
| 2. Röntgendiagnostik | 10 |
| 3. Blutuntersuchung | 10 |
| 4. Fermente in Blut und Urin | 11 |
| 5. Antithrombin - III Bestimmung | 12 |

D Problemstellung

12

<u>II Hauptteil</u>	Seite
A Auswahl der Fälle	14
Untersuchungsmethodik	
B Methodische Hinweise	
1. Antithrombin III	
a) Biochemie	15
b) Methode der Bestimmung	16
2. Diastase	
a) Biochemie	17
b) Methode der Bestimmung	17
3. Ergebnisse zur Methodik	18
Statistik	
C Klinische Ergebnisse	
Casuistik	
1. Zusammenstellung aller Fälle	19
2. Darstellung einiger ausgesuchter Fälle	28
D Diskussion	40
<u>III Zusammenfassung und Schluß</u>	46
<u>IV Literaturverzeichnis</u>	48

IA) Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse führen zu diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen, so daß es zweckmäßig erscheint, einleitend die Pathologie der Pankreatitis abzuhandeln.

Es ist unzweckmäßig, eine Einteilung der Pankreatitis nach ätiologischen Gesichtspunkten vorzunehmen, vielmehr erscheint diese nach dem klinisch - anatomischen Bild sinnvoller. Nach DOERR (11) kann man drei Formen unterscheiden:

1. Metabolische Läsionen mit entzündlichem Charakter,
2. Infekt- und Begleitpankreatitis,
3. Autodigestiv - tryptische Pankreatitis.

IA1) Bei Versuchstieren läßt sich experimentell durch Verabfolgen von α -amino- γ -äthyl-Thiobuttersäure eine Pankreatitis erzeugen, die das Bild einer echten Entzündung mit serös - eitrigem Exsudat bietet. Bei schwerer Karzinomkachexie kann es zu einer Veränderung der Drüse kommen, die so weit führt, daß man sie mikroskopisch kaum noch als Pankreas zu erkennen vermag.

IA2) Am häufigsten findet man die Begleitpankreatitis. Sie tritt als intra- oder postinfektiöses Phänomen auf und entsteht wahrscheinlich überwiegend auf dem Blut- und Lymphwege. Pathologisch - anatomisch erscheint sie eitrig abszedierend oder diffus ausgebreitet, sie kann auch infarktähnlich aussehen (11,42). Die postinfektiöse Begleitpankreatitis findet sich besonders häufig bei Typhus, Paratyphus, Enteritis, bakterieller Endokarditis und dem Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen (11).

IA3a) Ein eindrucksvolles Krankheitsbild mit dramatischem Verlauf und hoher Mortalität bietet die autodigestiv - tryptische Pankreatitis. Sie stellt das eigentliche "drama pancréatique" dar. Dabei kommt es zur intraglandulären Trypsinaktivierung und damit zur Selbstverdauung der Drüse. Nach DOERR und GODT (11,21) sind es folgende Bedingungen, die zu dem "drama pancréatique" führen:

1. Starker Sekretionsreiz,
2. Abflußbehinderung des Sekrets,
3. Aktivierung des Pankreassaftes,
4. Verlust des Verdauungsschutzes des Parenchyms.

Die common - channel - Theorie, welche allein den Gallereflex in das Pankreas für die autodigestiv - tryptische Pankreatitis verantwortlich macht, kann heute als widerlegt gelten. Tierexperimentell wurde Gallensaft durch das Pankreas geleitet, ohne daß die Drüse darauf mit einer Trypsis reagierte (21). Außerdem kann man bei der intraoperativen Cholangiographie sowie bei der Kontrastdarstellung der Gallenblase häufig einen biliopankreatischen Reflux beobachten, der ohne Folgen für die Bauchspeicheldrüse ist. Schließlich kann auch während des Erbrechens der Druck in den Gallengängen steigen und dabei den Sekretionsdruck der Bauchspeicheldrüse übertreffen, so daß es zu einem Gallereflux kommen kann (11, 21, 27, 34).

Der extreme Sekretionsreiz ist wohl meistens Folge eines Diätfehlers (z. B. Genuß schwer emulgierbarer Fette). Die Abflußbehinderung des Pankreassekretes kann mannigfache Ursache haben. Man muß dabei z. B. an das sogenannte Papillenasthma denken (Schwellung der Papille), wie auch an einen funktionellen Papillenspasmus (21). Häufiger jedoch dürfte ein Gallenstein, der nach der Choledochuspassage vorübergehend vor der Papille verweilt und den gemeinsamen Ausführungsgang von Galle und Pankreas verschließt, für den Sekretrückstau verantwortlich sein. Für die Bedeutung des Gallensteines bei der Pathogenese der Pankreatitis spricht die Tatsache, daß bei Sektionen in 80 % der Fälle, die einen Pankreasbefund zeigten, auch Gallensteine gefunden wurden (1,26).

Wenn also der abgesonderte Pankreassaft durch ein Weghindernis am Abfluß gehindert ist, entsteht durch Aufstauung das Speichelödem. Die Ödemflüssigkeit ist hier also kein Produkt des gefäßführenden Bindegewebes, sondern ein echtes Stauungsstranssudat, versehen mit den Profermenten des Pankreassaftes. Dieses Ödem bedingt noch keine Trypsis, sondern

stellt lediglich einen extremen Reizzustand der Drüse dar (1,8). Das weitere pathologische Geschehen ist geknüpft an die Frage der Trypsinaktivierung.

Trypsin wird, wie alle Peptidasen, nicht als wirksames Enzym vom Organgewebe gebildet, sondern in einer inaktiven Vorstufe ausgeschieden, und zwar ist das Enzym dabei an ein Schutzpeptid gebunden. Außerdem wird, zum Schutz gegen eine bereits im Organgewebe eintretende Aktivierung, zusammen mit dem Proenzym ein natürlicher Inhibitor gebildet, der mit dem Enzym eine reversible stöchiometrische Reaktion eingeht. Der Pankreas - Trypsin - Inhibitor ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht um 6000 (8,13). Auch im Serum findet sich ein natürlicher Trypsin - Inhibitor (1,13).

Die Enterokinase des Dünndarms überführt nun als Peptidase das Proenzym Trypsinogen in das wirksame Trypsin, indem sie das Schutzpeptid abspaltet. Außerdem trennt sie das Enzym von seinem Inhibitor (6). Von manchen Autoren (1,21) wird angenommen, daß unter besonderen Umständen, z. B. nach einem sehr starken Sekretionsreiz, die Inhibitorproduktion mit der Trypsinproduktion nicht Schritt halten kann, so daß damit eine Ursache der Pankreatitisgenese gegeben ist.

In den Zellen der Bauchspeicheldrüse wird eine Substanz gefunden, die ebenfalls Trypsin aktiviert. Sie soll der Wirkung der Enterokinase des Dünndarms gleichkommen und wird deshalb Zytokinase genannt. Diese Zytokinase wird frei, sobald Pankreaszellen zerstört werden. So bewirkt z. B. das Speichelödem eine Zerstörung von Pankreaszellen. Damit wird Zytokinase frei und das Trypsinogen in das wirksame Trypsin übergeführt (1,2,27,43). Die Drüse reagiert auf die beginnende Trypsis mit einem entzündlichen Ödem (Zoepfel'sches Ödem) (1), welches eine Verdünnung der aktiven Pankreasenzyme bewirkt. Gleichzeitig kommt es zu einer Blockierung der Pankreasenzyme durch den im entzündlichen Ödem vorhandenen körpereigenen Seruminhibitor. Gelingt es dadurch, die beginnende Trypsis aufzuhalten, so ist die Gefahr gebannt und es kann

eine Ausheilung erfolgen. Wird jedoch jetzt die Drüse durch einen starken Nahrungsreiz zur erneuten Produktion von fermentreichem Speichel angeregt, so trifft das entstehende Trypsinogen des Bauchspeichels auf bereits aktiviertes Trypsin und wird durch Autokatalyse sofort in das wirksame Enzym übergeführt. Die Trypsis schreitet weiter fort, und es entsteht das klinische Bild einer schweren Pankreatitis (21).

Trypsin wirkt aber primär nicht verdauend auf gesundes Gewebe ein, sondern greift vor allem nekrotische Gewebsbezirke an. Die Frage nach der Auslösung der Nekrose ist also von gleicher Wichtigkeit wie die nach der Trypsinaktivierung.

Durch Tierexperimente (21) ist nachgewiesen, daß Trypsin als Gefäßnervenreiz der terminalen Strombahn wirkt. Dieser Reiz kann so stark sein, daß es zur Dauerstase und damit zur Nekrose kommt. Auch das Speichelödem kann je nach Stärke über Stase und Dauerstase eine Nekrose bewirken.

Die Bauchspeicheldrüse bildet aber noch ein anderes Ferment, das in bezug auf die Pankreatitis wichtig ist, nämlich die Pankreaslipase. Diese liegt bereits in aktiver Form in der Drüse vor. Zur Ausübung ihrer fermentativen Tätigkeit benötigt sie lediglich noch Katalysatoren. Im Verlauf einer Pankreatitis wird das ortsständige gefäßführende Bindegewebe durch die Verdauungsleistung des Trypsins stark beschädigt, und es kommt aus kleinen Gefäßen, die arrondiert sind, zu Blutungen. Damit gelangen die im Blut vorhandenen Gallensalze, die der Lipase als Katalysatoren dienen, auf die Geweboberfläche, und die Lipase kann ihre fermentative Tätigkeit ausüben: So entstehen Fettgewebsnekrosen (8,45).

IA3b) Für die Auswirkung der Pankreatitis auf den Kreislauf ist in erster Linie Kallikrein verantwortlich. Dieses befindet sich in einer inaktiven Vorstufe als Kallikreinogen im Pankreassaft und Blutserum. Trypsin überführt das Kallikreinogen in das wirksame Kallikrein, das seinerseits ein der α -2-Globulinfraktion des Blutplasmas angehörendes Eiweiß (Kallidinogen) enzymatisch so zerlegt, daß Kallidin entsteht. Auch Trypsin

selbst spaltet Kallidinogen, wobei Bradykinin entsteht, ein Polypeptid mit gleichen Eigenschaften wie Kallidin.

Bradykinin wird rasch durch Karboxypeptidasen abgebaut. Kallidin wird durch ein im Plasma vorhandenes Enzym inaktiviert, und Kallikrein selbst wird durch einen Eiweißkörper des Blutplasmas, der Inaktivator genannt wird, reversibel gebunden und unwirksam gemacht, ähnlich wie Trypsin.

Kallidin und Bradykinin besitzen die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Kallikrein: Sie rufen eine periphere Gefäßerweiterung hervor und senken den Blutdruck.

Bei dem massiven Übertritt von kininfreisetzenden Enzymen (Trypsin und Kallikrein) in die Blutbahn, wie er bei der Pankreatitis erfolgt, reichen die vorhandenen Inhibitoren und abbauenden Enzyme nicht aus, so daß es zu einer Überschwemmung des Kreislaufes mit Kininen und damit zum Schock kommt (10,16, 18,19,24,49,52,53).

IA3c) Die chronische Pankreatitis kann sich schleichend oder im Gefolge mehrerer akuter Anfälle entwickeln. Dabei spielen Konkremente, die sich im Gefolge häufiger akuter Anfälle im Ausführungsgang der Drüse entwickeln, eine wichtige Rolle. Die Abflußbehinderung des Drüsensekretes kann eine chronisch-rezidivierende Entzündung entstehen lassen. Auch die Umwandlung der Drüse im Sinne einer Zirrhose und Fibrose kann klinisch als chronische Pankreatitis in Erscheinung treten (22, 42,54).

IA3d) In einem Fünftel aller Magen-, Gallenblasen- und Gallenwegsoperationen findet sich als Komplikation eine postoperative Pankreatitis (7,22). Besonders häufig tritt sie auf bei Sphinkterotomie, transpapillärer Drainage, T - Drain, Choledochotomie und bei Magenresektionen wegen Ulcus penetrans (1,21). Als Ursache kommen in Betracht stumpfe oder scharfe Parenchymverletzungen, die durch Blutungen zum Austritt von Gallensalzen und damit zur Lipaseaktivierung führen oder durch Zellzerstörung Zytokinase austreten lassen, die eine Trypsinaktivierung verursacht. Durch Ligatur des Ductus Wirsungianus kommt es zum

Sekretrückstau und durch Gefäßunterbindung zu Durchblutungsstörungen und Nekrosen (24,36,42,48).

IA3e) Wenn als Folge der Pankreatitis größere Drüsenbezirke nekrotisch geworden sind, droht dem Kranken neue Gefahr durch Resorption hochtoxischer Eiweißzerfallsprodukte, die durch proteolytische Enzyme aus den untergegangenen Zellen entstehen. Der Abtransport dieser Zerfallsprodukte auf dem Lymphwege ist weniger gefährlich, da ein großer Teil der Toxine schon vor seiner Einschwemmung in die Blutbahn im Lymphstrom abgebaut wird. Beim Abtransport auf dem Blutweg dagegen gelangen die Toxine in hoher Konzentration direkt in die Leber. Wird diese dabei in ihrer Entgiftungsfunktion überfordert, droht die tödliche Allgemeinintoxikation (37). Auch mit hohen Glucocorticoid - Dosen und intensiver Leberschutztherapie läßt sich der Toxinaemie nicht wirksam begegnen.

IB1

Therapie

Die Therapie der akuten Pankreatitis war vor der Jahrhundertwende rein symptomatisch. Dabei betrug die Mortalität ungefähr 65 % (37). Auch die Einführung der chirurgischen Therapie zu Beginn des 20. Jahrhunderts brachte keine grundlegende Verbesserung der Mortalität. Um die Mitte der 30er Jahre rückte auf Grund der Anregungen von KATSCH die konservative Therapie wieder mehr in den Vordergrund (8). Durch Ruhigstellung des Pankreas und Dämpfung des neurovaskulären Geschehens gelang es, die Mortalität auf 25 % zu senken. Davon verstarben 12,5 % im akuten Stadium der Erkrankung, die anderen an späteren Komplikationen. Die Todesfälle in der akuten Phase waren

nicht unmittelbar auf die tryptischen Vorgänge in der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen, sondern wurden durch den vom Kallikrein ausgelösten Kreislaufkollaps verursacht (37).

Ein entscheidender Fortschritt der Therapie bahnte sich an, als es dem Arbeitskreis um E.K.FREY gelang, einen Inaktivator für Kallikrein und Trypsin aus der Ohrspeicheldrüse des Rindes zu gewinnen und ihn 1953 in die Pankreatitistherapie einzuführen (2,37). Damit konnte der Trypsis, die eine bedeutende Rolle im pathologischen Geschehen spielt, Einhalt geboten und das aktivierte Kallikrein, das für die Rückwirkungen auf den Kreislauf verantwortlich ist, abgebunden werden.

Dieser Fermentinhibitor ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 11000 - 12000. 50 E des Inaktivators hemmen die proteolytische Aktivität von 40% kristalinem Trypsin. Außer gegen Kallikrein und Trypsin ist der Inhibitor auch gegen Chymotrypsin und Plasmin gerichtet. Er ist wirksam in einem pH-Bereich zwischen 5,0 - 7,8 (2,8,31,32,37,47).

Der Fermentinhibitor hemmt nicht nur die im Blutkreislauf befindlichen Enzyme, sondern auf dem Wege über die entzündliche Exsudation wird auch das Speichelödem im Pankreasgewebe mit dem Inhibitor durchtränkt.

Es handelt sich um keine kausale Pankreatitistherapie, sondern es wird nur der fortschreitenden Selbstverdauung des Pankreas Einhalt geboten und die Bildung kreislaufwirksamer Substanzen verhindert. Außerdem bewirkt der Inhibitor eine Hemmung der Fibrinolyse, womit möglicherweise verhindert wird, daß es zu erneuten Blutungen in die Drüse kommt. Die Inaktivatortherapie mindert rasch die außerordentlich heftigen Schmerzen und befreit die Patienten vom quälenden Erbrechen (19). Da der Inaktivator rasch aus der Blutbahn eliminiert wird, ist eine Dauertropfinfusion notwendig.

Selbst bei hohen Dosen sind Nebenwirkungen des Kallikreininaktivators nicht bekannt geworden. Er scheint lediglich das postoperative Einsetzen der Peristaltik zu verzögern,

jedoch sind bedrohliche Zustände, z. B. ein paralytischer Ileus, nie beobachtet worden (7,21,39).

Die bisherigen Mißerfolge der chirurgischen Therapie im akuten Anfall sind wohl durch das Wiederaufflackern oder durch die Intensivierung der Pankreatitis als Folge des Operationstraumas verursacht worden. Dagegen ist es durch die Inaktivatortherapie heute möglich, das Pankreas ohne große Gefahr operativ anzugehen. Da sich die nekrotischen Bezirke im Laufe von etwa 14 Tagen demarkieren, wird von vielen Autoren nach Ablauf der zweiten Krankenhauswoche sogar die Pankreasrevision unter Hemmkörperschutz empfohlen, um die Sequester zu entfernen und die Zerfallshöhle auszuräumen. Damit kann der Toxinaemie vorgebeugt werden, die durch die Resorption der Eiweißzerfallsprodukte droht.

Auch in der Prophylaxe der postoperativen Pankreatitis hat der Fermentinhibitor große Bedeutung gewonnen. Insbesondere wird man auf seine Anwendung bei Operationen, die mit einer besonderen Gefährdung des Pankreas einhergehen, wie z. B. Magenresektionen wegen Ulcus penetrans, Milzexstirpation und Operationen am Pankreas selbst kaum verzichten.

Neben der Anwendung des Fermentinhibitors besitzen die konservativen Maßnahmen zur Schmerzbekämpfung, Gefäßerweiterung, Ausschaltung nervaler und hormoneller Sekretionsreize, Schockbekämpfung und Infektionsprophylaxe gleiche Bedeutung.

Bei der Schmerzbekämpfung versprechen nur stark wirkende Mittel Erfolg, wobei Morphin kontraindiziert ist, da es einen Krampf des Sphinkter Oddi auslösen oder verstärken kann. Gegen die Durchblutungsstörungen hat sich die Anwendung von Panthesin + Hydergin bewährt (4,21,45). Um jeglichen nutritiven Sekretionsreiz auszuschalten, ist Nulldiät erforderlich. Damit eine Steigerung der Ausschüttung von Verdauungsfermenten durch Sekretin verhindert wird, empfiehlt man die laufende Absaugung von Magen- und Duodenalsaft (12). Auch die Anwendung von Diamox, das spezifisch die Fermentsekretion des

Pankreas hemmen soll, hat sich bewährt (21,38) Dem Schock wird mit Transfusionen und Infusionen von Blutersatzmitteln begegnet. Zur Infektionsprophylaxe sind Antibiotika indiziert (8,34).

IB2) Bei der Behandlung der chronischen Pankreatitis steht mehr die chirurgische Therapie im Vordergrund. Dabei kommt der Sanierung der Gallenwege eine besondere Bedeutung zu (50). Ob und wie weit eine Fermentersatztherapie nötig ist, muß im Einzelfall die Stuhluntersuchung ergeben. Nach POKA (42) können nur von großen Dosen der Fermentersatzpräparate therapeutische Erfolge erwartet werden. Als Nahrung eignet sich eine fettarme Diät, die reich an Kohlenhydraten und Eiweiß ist (33,42).

IC

Diagnostik

Die Diagnostik der akuten Pankreatitis stützt sich auf Anamnese, klinische Erscheinungen, Röntgenuntersuchung und Laborbefunde.

In der Anamnese wird man häufig einen Hinweis auf eine Gallenerkrankung finden. Auf den engen Zusammenhang zwischen Pankreatitis und Gallenerkrankung wurden oben hingewiesen. Charakteristisch ist ferner der plötzliche Beginn der Krankheit, die meist ohne Vorboten beginnt, häufig nach einem Diätfehler, z. B. nach besonders fettreicher Mahlzeit.

IC1) Im Vordergrund des klinischen Bildes steht der plötzlich einsetzende, überaus heftige Schmerz, der sich bis ins Unerträgliche steigern kann. Nur bei Magen- und Gallenblasenperforation sowie bei Koronarthrombose findet sich ein vergleichbar heftiger Schmerz. Er ist im linken Oberbauch lokalisiert, kann aber auch gürtelförmig sein und nach rechts ausstrahlen, manchmal bis in den Rücken- und Schulterbereich.

Bald stellt sich heftiger Brechreiz und häufiges Erbrechen in kleinen Mengen ein. Recht schnell entwickeln sich die Zeichen eines Kreislaufkollapses. Der Blutdruck ist niedrig, der Puls anfangs langsam, später klein und beschleunigt. Die Temperatur ist zunächst niedrig, kann dann aber langsam in Stunden oder sogar Tagen auf mittelhohe Werte ansteigen. Die Bauchdecken sind wenig gespannt; Darmgeräusche können spärlich sein oder auch fehlen. Darmbewegungen sind oft nicht zu bemerken. Die Darmparese löst sich aber in wenigen Tagen und kann in Durchfall mit wiederholt wässrigen Stühlen übergehen. Häufig ist das Gesicht des Kranken stark gerötet, was wohl auf die Kallikreinwirkung zurückzuführen ist. Palpatorisch findet man immer einen Druckschmerz des Plexus solaris. Die bei der akuten Pankreatitis bestehende Blutungsneigung kann in Form von Haematemesis oder Melaena auftreten.

Differentialdiagnostisch muß an Herzinfarkt, Cholezystitis, Appendizitis, Perforationsperitonitis bei Ulcus ventriculi oder duodeni und Ileus gedacht werden. Häufig geben die Kranken an, sie hätten das Gefühl, versehentlich ein unzerkautes Bonbon verschluckt zu haben, das nun am unteren Ende der Speiseröhre stecken geblieben sei (17,25,26,34,42).

IC2) Bei der Röntgendiagnostik kann oft schon die Abdomenübersicht einen Aufschluß geben, wenn nämlich das Pankreas so geschwollen ist, daß es einen Schatten gibt.

Die MDP nach Einnahme von Kontrastbrei gibt oft wichtige Hinweise. Man findet dann eine verzögerte Entleerung des Röntgenbreis aus dem Magen. Auch Atonie des Magens mit großer Luftblase im Fornix, Hemmung der Motorik und gestörtem Ablauf der Peristaltik kommen vor. Infolge entzündlicher Schwellung des Pankreaskopfes kann der obere Duodenalbogen ausgeweitet sein. Bei einer Kompression im Bereich der Flexura duodenojejunalis kann das ganze Duodenum dilatiert sein. Auch eine starke Gasblähung der linken Kolonflexur kann ein Hinweis auf eine Pankreatitis sein (26,42).

IC3) Bei der Blutuntersuchung findet man häufig eine Erhö-

hung des Rest - N. Diese Erhöhung resultiert aus dem vergrößerten Angebot harnpflichtiger Substanzen, die aus den zerstörten Pankreaszellen stammen. Ungefähr 70 % der Kranken zeigen in den ersten Wochen eine leichte Hypokalzaemie, denn das Kalzium wird vom Organismus zur Verseifung der durch die Fettgewebsnekrosen freigewordenen Fettsäuren benötigt. In ungefähr 10 % der Fälle stellen sich leichte Störungen des Kohlenhydratehaushaltes ein, die sich in Glykosurie und Hyperglykaemie äußern. Häufig findet man eine Leukozytose zwischen 15000 - 30000 (7,23,36,42,44,46).

IC4) Als ein wichtiger diagnostischer Hinweis wird der Nachweis der Fermententgleisung angesehen. Dabei herrscht die Vorstellung, daß die Bauchspeicheldrüse das e^zymreiche Speicheld^em resorbiere und so die Fermente in die Blutbahn gelangen (8,29). Auch in Aszites und Pleuraflüssigkeit kann man die Pankreasfermente bei einer Entzündung der Drüse antreffen. Dabei gilt die Diagnose Pankreatitis als gesichert, wenn man im linksseitigen Pleurasinus enzymhaltige Flüssigkeit nachweisen kann (42).

Da im Serum Gesunder kaum Lipase anzutreffen ist, kann sie zur Diagnostik ebenfalls herangezogen werden (35). Bei der Fermententgleisung verläuft die Erhöhung der drei Fermente Lipase, Trypsin, Diastase parallel, so dass die Diastasebestimmung als ausreichend angesehen werden kann (21). Neben der Bestimmung der Amylase im Blut wird auch die Diastasebestimmung im Harn vorgenommen, weil der Fermentgehalt des Urins dem des Blutes parallel geht. In manchen Fällen kann die vermehrte Fermentausscheidung im Urin die im Serum nachweisbare Erhöhung überdauern (15). Nach ASANG (1) ist der Serumdiastasespiegel bei der Pankreaserkrankung sogar weniger signifikant als der des Harns.

Wichtig ist, daß die Bestimmung früh (in den ersten 48 bis 72 Stunden) und wiederholt vorgenommen wird, denn erhöhte Fermentwerte im Blut und Urin werden trotz Fortbestehens der Erkrankungen nur für kurze Zeit angetroffen. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, die Diastasebestimmung aus Sammel-

urin vorzunehmen (15,35).

Bei der chronischen Pankreatitis besitzt die Bestimmung der Harndiastase so gut wie keinen Wert. Hier kann eine Stuhluntersuchung wertvoll sein, die Störungen der Fleisch-, Fett- und Stärkeverdauung aufzeigen kann. Häufig ist auch das Inselzellsystem in Mitleidenschaft gezogen, so daß in 20 % der Fälle ein Diabetes mellitus in Erscheinung treten kann. Aber auch hypoglykaemische Zustände mit morgendlicher Übelkeit, flauem Gefühl und allgemeiner Schwäche können als Hinweis auf eine chronische Pankreatitis gewertet werden (26,35). Ein anderes Untersuchungsverfahren stellt die direkte Messung der Pankreassekretion dar. Dabei wird der Pankreassaft im Duodenum mit einer Spezialsonde gewonnen (35).

IC5) Nach INNERFIELD (28) ist die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels im Blut ein wichtiges Hilfsmittel für die Diagnostik der akuten Pankreatitis. Der Antithrombin-III Spiegel soll nicht nur zu Beginn, sondern während des gesamten Verlaufes der Krankheit erhöht sein, so daß damit gleichzeitig eine objektive Verlaufskontrolle möglich ist. Über die Ursache der Antithrombin-III Erhöhung ist nichts Sicheres bekannt. Es scheint möglich, daß das Antithrombin-III, das im Blut in einer inaktiven Vorstufe (Antithrombinogen) vorkommt, durch Trypsin aktiviert wird.

ID

Problemstellung

Nach Überwindung der Hungerzeit der Kriegs- und Nachkriegsjahre ist die Häufigkeit der Leber- und Gallenwegserkrankungen erheblich angestiegen. Bei dem engen anatomischen und funktionellen Zusammenhang zwischen Leber, Gallenwegen und Pankreas ist es nicht verwunderlich, daß auch die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, insbesondere die Pankreatitis, an

Häufigkeit zugenommen haben.

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Pankreatitis wird neben dem klinischen Befund meistens noch die Bestimmung der Urindiastase herangezogen. An der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg / Lahn hat sich allein in den Jahren 1959 - 1964 die Zahl der Patienten mit erhöhter Urindiastase (Δ 128 WE) verdreifacht. Zum Teil wird die absolute Zunahme der erhöhten Diastasewerte auf das pro Jahr größer gewordene Krankengut der Klinik zurückzuführen sein. Außerdem wird heute routinemäßig bei allen akuten Oberbauchprozessen und nach Eingriffen im Oberbauch die Urindiastase bestimmt, so daß auch daraus eine größere Häufigkeit von erhöht gefundenen Werten resultieren mag.

Auffällig war dabei allerdings, daß nicht selten zwischen der Diastaseerhöhung und dem klinischen Befund eine erhebliche Diskrepanz bestand. Es erschien daher fraglich, ob der Bestimmung der Diastase im Urin eine große Bedeutung für die Diagnostik und Verlaufskontrolle zukommt. Die folgenden Untersuchungen sollen klären:

1. Ist die Bestimmung der Diastase als ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Pankreatitis anzusehen?
2. Ist die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels im Blut der Diastasebestimmung dabei überlegen?

II A

Auswahl der Fälle

Wir haben aus dem laufenden Krankengut des Jahres 1965 bei insgesamt 54 Patienten, die entweder eine Erhöhung der Urindiastase zeigten oder nach dem klinischen Bild an einer Pankreatitis erkrankt waren, Parallelbestimmungen von Diastase im Urin und Antithrombin-III im Blut vorgenommen. Von der Durchführung dieser Untersuchungen war in der Klinik nichts bekannt, so daß die diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen unabhängig davon erfolgten. Die Parallelbestimmungen von Diastase und Antithrombin-III erfolgten täglich, entweder bis zum Verschwinden der klinischen Symptome oder aber bis zur Normalisierung der erhöhten Diastasewerte. Die alleinige Bestimmung der Urindiastase ist nach den Untersuchungen von ASANG (1) berechtigt, der angibt, daß bei Pankreaserkrankungen die Erhöhung der Serumdiastase weniger signifikant ist als die der Urindiastase.

Die Bestimmung der Urindiastase erfolgte aus Sammelurin. Es wurde täglich je eine Bestimmung pro Patient durchgeführt.

Für die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels wurden jeden Morgen durch Venenpunktion 5 ml Blut entnommen und anschließend 15 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Hierauf wurden sofort je drei Messungen nach 5, 15 und 25 Minuten Inkubationszeit vorgenommen. Da der Unterschied zwischen normalen und pathologischen Werten nach 25 Minuten Inkubationszeit am größten ist, werden in den unten aufgeführten Tabellen nur die Gerinnungszeiten nach 25 Minuten Inkubation angegeben. Die Werte sind auf volle Sekunden auf- bzw. abgerundet.

Wir haben eine Pankreatitis als gesichert angesehen, wenn folgende Befunde vorhanden waren: Gürtelförmiger Schmerz im linken Oberbauch mit Ausstrahlung in die linke Rücken- und Schulterpartie bei geringer Bauchdeckenabwehrspannung;

"Bonbongefühl"; Gesichtsrötung (Kallikreinwirkung); Brechreiz bzw. Erbrechen; Leukozytose; anamnestische Hinweise (plötzlicher Beginn nach Diätfehler, Gallenanamnese).

Bei einem Teil der Fälle war es möglich, die Pankreatitis entweder intraoperativ oder bei der Obduktion zu verifizieren.⁺

Methodische Hinweise

Antithrombin-III

II B1) Biochemie

Der Organismus verfügt über eine Reihe von Hemmstoffen, die einen überschießenden Reaktionsverlauf der einzelnen Gerinnungsphasen verhindern. Dem Antithrombin-III (Progressiv-Antithrombin) kommt in erster Linie die Aufgabe zu, die beim normalen Gerinnungsablauf im Überschuß entstehenden Thrombinmen-

⁺ Die Obduktionen wurden im Pathologischen Institut der Universität Marburg / Lahn (Dir.: Prof. Dr. med. Gedigk) von Doz. Dr. Korb durchgeführt, dem wir für die Überlassung der Befunde danken.

gen zu neutralisieren, und zwar baut es Thrombin zu Metathrombin ab. Der Antithrombin-III Gehalt von 1 ml Serum vermag etwa 700 Einheiten Thrombin zu inaktivieren (9). Durch Heparin wird die Affinität des Antithrombin-III zum Thrombin erhöht.

Das Progressiv-Antithrombin ist ein α -Lipoprotein, das bei der Papierelektrophorese mit der α -2-Globulinfraktion wandert. Es wird durch Erhitzen auf 70 ° in 5 Minuten zerstört (9,30). Die Aktivität des Antithrombins wird durch im Gewebe vorkommende Peptide erhöht (41). Es soll durch Trypsin aktiviert werden (40).

IIBb Bestimmung

Die von uns verwendete Methode ist eine modifizierte Quick-Methode. Prinzip: Das zu untersuchende Plasma wird defibriniert und mit einer bestimmten Menge von Thrombin versetzt. Aus dieser Mischung werden in verschiedenen Abständen Proben entnommen und gleichen Mengen einer einheitlich zusammengesetzten Fibrinogenlösung zugesetzt. Die Gerinnungszeit des verbliebenen Thrombins wird bestimmt.

Reagenzien: Fibrinogenlösung 0,6 % (Rinderfibrinogen der
Behringwerke Marburg)

Testthrombin - Behringwerke

Diäthylbarbitursäurepufferlösung p H 6,7
(bezogen von den Behringwerken Marburg)

Aqua dest.

Technische Ausführung:

0,5 ml Citratplasma (1 Teil 3,8 % Na-Citrat + 9 Teile Blut) werden mit 6 Einheiten Testthrombinlösung versetzt (0,1 ml). Diese Mischung läßt man bei Raumtemperatur 8 Minuten stehen und entfernt das entstandene Fibringerinnsel mit einem Glasstab. Die Testthrombinlösung wird nun mit Aqua dest. 1 : 2 verdünnt (1 ml enthalten nunmehr 30 Einheiten Testthrombin).

In einem Röhrchen, das in einem Wasserbad von 37° C steht, werden 0,1 ml des defibrinierten Plasmas mit 0,5 ml

der verdünnten Testthrombinlösung (15 E) versetzt. Nach 5, 15, 25 Minuten werden je 0,1 ml dieses Ansatzes in ein bei 37° C im Wasserbad stehendes Röhrchen mit 0,2 ml einer 0,6 % Fibrinogenlösung und 0,2 ml einer Diäthylbarbitursäurepufferlösung p H 6,7 pipettiert und die Gerinnungszeit ermittelt. Wir bestimmten die Gerinnungszeit nach der Kügelchenmethode. Prinzip: Das Röhrchen, das den Gerinnungssatz enthält, wird schräg in einem Wasserbad von 37° C gelagert. (Neigung zur Waagerechten: 20°). Das Röhrchen wird mit einer Glaskugel von 35 bis 40 mg versetzt und um seine Längsachse gedreht. Sobald die Gerinnung eintritt, wird die Kugel vom Gerinnssel mit hochgehoben oder aus einer rollenden in eine gleitende Bewegung gebracht.

Als normal gelten Gerinnungszeiten zwischen 75 - 105 Sek. nach 25 Minuten Inkubation.

Diastase

IIB2a) Biochemie

Die Diastase (Amylase) ist ein wichtiges Verdauungsenzym, welches in der Natur weit verbreitet ist. Man unterscheidet α -Amylasen und β -Amylasen.

Die α -Amylase findet sich sowohl im Tierreich als auch bei höheren Pflanzen. Beim Menschen kommt sie vor im Speichel, Pankreassaft, Blut und Harn. Sie ist mit den Endopeptidasen zu vergleichen, denn sie hydrolisiert 1,4-Glukosidbindungen und zerlegt so das Stärkemolekül in kleinere Bruchstücke, wobei Maltose, Dextrine und eine kleine Menge Glukose entstehen. Die α -Amylase ist optimal wirksam bei einem p H um 6,9. Die β -Amylase, die in ihrer Wirkung mit Exoglukosidasen zu vergleichen ist, kommt hauptsächlich im Pflanzenbereich vor. Sie greift das Molekül vom Ende her an und spaltet die beiden letzten Glukoseeinheiten als Maltose ab (20).

IIB2b) Bestimmung

Wir haben die Diastase im Harn nach der von WOHLGEMUTH

angegebenen Methode bestimmt (40).

IIB3

Ergebnisse zur Methodik

In Vorversuchen wurde zunächst die methodische und persönliche Fehlerbreite der Antithrombin-III- und Diastasebestimmung festgestellt.

Antithrombin-III

An dem Serum von drei gesunden Personen wurden je 10 Messungen nach 5, 15, und 25 Minuten Inkubation durchgeführt und anschließend die Fehlerbreite nach der Formel

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum (\mathcal{L} - x_i)^2}{n - 1}}$$

berechnet.

x = Wert der Einzelmessung

n = Anzahl der Einzelmessungen ($n = 30$)

δ = Fehlerbreite

$\mathcal{L} = \frac{\text{Summe der Einzelmessungen}}{n} = \text{Mittelwert}$

Ergebnisse

Nach 5 Minuten Inkubation: $\delta = \pm 1,02$ Sek.

Nach 15 " " : $\delta = \pm 0,96$ Sek.

Nach 25 " " : $\delta = \pm 1,76$ Sek.

Da wir bei dem 25 Min.-Wert eine methodische Fehlerbreite von $\pm 1,76$ Sek. berechnet haben, ist diese in den Ergebnissen dreifach dem Normalwert von 105 Sek. zugeschlagen worden, so daß sich als Grenzwert zwischen normalen und pathologischen Antithrombin-III Werten eine Gerinnungszeit von 111 Sek. nach 25 Min. Inkubation ergibt. Damit ist die Grenze mit Sicherheit (3δ) außerhalb der Streubreite.

Diastasebestimmung

Bei drei gesunden Versuchspersonen wurden je 10 Messungen der Diastase im Urin durchgeführt. Dabei ergab sich bei den einzelnen Personen keine Abweichung der Einzelmessungen. In allen drei Fällen war $\delta = 0$. Wir haben aus Sicherheitsgründen nur Diastasewerte über 128 WE als erhöht angesehen, obwohl in der Literatur als Grenzwert 64 WE angegeben werden.

IIC1

Klinische Ergebnisse

Die Tabelle I umfaßt 20 Patienten, bei denen eine Pan-
kreatitis bestand und außerdem ein erhöhter Antithrombin-III
Spiegel vorlag. Dabei war in drei Fällen die Diastase nicht
erhöht.

In der Tabelle II sind 34 Patienten aufgeführt, bei de-
nen zwar eine Erhöhung der Urindiasatase zu finden war, kli-
nische Symptome wie auch eine Erhöhung des Antithrombin-III
Spiegels aber fehlten.

Tabelle I

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
1	A.H.	weibl.	53	Pancreatitis acuta	+	250.000	165	Bis zur Entlassung Diastaseswerte um 512 WE
2	Sch.G.	männl.	58	Pankreatitis	+	1.000	158	Gestorben. Pankrea- titis autoptisch gesichert
3	E.N.	weibl.	42	Verschlußikterus Pankreatitis	+	256	425	Postoperative Pan- kreatitis nach Cho- lezystektomie und Choledochusrevision
4	E.R.	weibl.	53	Pankreatitis	+	512	205	
5	K.V.	weibl.	59	Cholelithiasis Choledocholithiasis Hydronephrose bei Nierenstein re.	+	2.000	193	Postop. Pankreati- tis. Nach Sondieren des Drainagekanals (T-Drain) und Spü- len entleeren sich mehrere weiße Se- quester und Fettge- websnekrosen
6	A.B.	weibl.	64	Cholangitis nach Cholezystektomie u. intermitt.Verschl.Ikt.	+	512	135	Postop. Pankreati- tis nach Choledochus- revision
7	A.M.St.	weibl.	44	Cholelithiasis	+	32.000	150	Postop. Pankreati- tis nach Cholezystek- tomie und Choledochus- revision

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdia- gnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
8	A.Th.	weibl.	53	Pankreatitis	+	500	230	
9	A.M.	weibl.	61	Cholelithiasis Cholecholelithiasis Verschlußikterus Pankreatitis	+	1.000	170	
10	K.W.	weibl.	53	Cholezystitis Pankreatitis	+	16.000	190	
11	E.B.	weibl.	54	Pankreatitis acuta Cholelithiasis	+	1.000	130	
12	M.M.	weibl.	53	Pankreatitis	+	32.000	250	
13	R.H.	männl.	64	Ulcus ventriculi	+	1.000	173	Postop. Pankreatitis nach B II
14	H.W.	männl.	56	Ulcus duodeni Magenblutung	+	32	174	Post. Pankreatitis nach B II. Ulcus war in Pankreaskopf penetrierend
15	E.Sch.	weibl.	31	Cholelithiasis	+	4.000	169	Postoperative Pan- kreatitis nach Cho- lezystektomie

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
16	K.E.	weibl.	60	Cholelithiasis Diabetes mellitus Pankreatitis	+	64	265	Operative Pankreas- sequesterentfernung
17	M.St.	weibl.	75	Magenblutung, Ulcus duodeni	+	64	130	Postop. Pankreatitis nach B II. Ulcus war ins Pankreas pene- triert
18	G.K.	männl.	46	Gastrointestinalblu- tung bei rezidivie- renden Ulc. duodeni	+	256	172	Postop. Pankreatitis nach B II
19	A.K.	männl.	52	Pancreatitis acuta	+	1.000	210	
20	M.Sch.	männl.	75	Pancreatitis acuta	+	256	165	

Tabelle II

- 23 -

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
1	M.K.	weibl.	38	Cholelithiasis Pankreatitis	-	1.000	80	
2	E.B.	weibl.	70	Cholelithiasis Cholelithiasis	-	1.000	71	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie und Cholelithiasisrevision
3	E.M.	weibl.	53	Gallenblasenempyem Cholelithiasis	-	256	79	Postop. Diastase- erhöhung nach Chole- zystektomie
4	R.K.	weibl.	26	Cholelithiasis Pankreatitis	-	2.000	70	
5	E.W.	weibl.	44	Cholelithiasis Cholelithiasis	-	256	70	Postop. Diastase- erhöhung nach Chole- zystektomie und Cho- lelithiasisrevision
6	H.N.	männl.	14	4. Pankreatitisrezi- div	-	4.000	65	
7	A.H.	männl.	70	Multiple Frakturen Cysticusverschluß	-	4.000	59	
8	E.K.	weibl.	49	Cholelithiasis Cholelithiasis	-	256	81	Postop. Diastase- erhöhung nach Chole- zystektomie und Cho- lelithiasisrevision
9	H.Sch.	weibl.	66	Pertrochantere Schen- kelhalsfraktur, Ra- diusfraktur li. interkurr. Ileus	-	256	62	Postop. Diastase- erhöhung nach Lapa- rotomie wegen Ileus

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
10	F.Sch.	weibl.	49	Cholilithiasis chronisch rez. Cholezystitis	-	512	89	Postop.Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
11	F.W.	weibl.	60	akute Cholezystitis Cholelithiasis Gallenblasenempyem	-	1.000	65	Postop.Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
12	P.S.	weibl.	41	Cholezystitis Verschlussikterus	-	1.000	65	Postop.Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
13	M.G.	weibl.	62	Magenkarzinom Nabelhernie	-	256	81	Postop.Diastase- erhöhung nach Gastrektomie, Oesophagojejunosto- mie, Splenektomie
14	L.Sch.	weibl.	53	Ileus Peritonitis Pleuropneumonie	-	2.000	64	Postop.Diastase- erhöhung nach Iapa- rotomie wegen Ileus
15	K.W.	weibl.	55	Cholelithiasis	-	512	68	Postop.Diastase- erhöhung nach Chole- zystektomie
16	I. M.	männl.	53	Ulcus ventriculi perf.	-	256	75	Postop.Diastase- erhöhung nach B II

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	At III Sek.	Bemerkungen
17	W.H.	männl.	65	Verschlußikterus	-	1.000	65	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
18	L.St.	weibl.	54	Verschlußikterus	-	2.000	78	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie und Cholelithrevision
19	H.H.	männl.	69	Cholelithiasis	-	256	65	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie und Cholelithrevision
20	E.Sch.	weibl.	54	Cholelithiasis	-	256	70	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie und Cholelithrevision
21	A.N.	weibl.	57	Cholelithiasis	-	512	77	Postop. Diastase- erhöhung nach Chole- zystektomie und Cho- lelithrevision
22	H.K.	männl.	40	akute Cholezystitis	-	256	65	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
23	H.U.	männl.	52	Ulcus ventriculi	-	256	58	

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
24	M.H.	weibl.	44	Cholelithiasis	-	256	89	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
25	J.Sch.	weibl.	50	Cholelithiasis	-	256	65	
26	E.L.	weibl.	55	Cholelithiasis	-	512	67	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
27	H.R.	weibl.	44	Cholelithiasis	-	2.000	79	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
28	W.H.	weibl.	58	Cholelithiasis	-	256	90	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
29	H.R.	männl.	59	Choledocholithiasis	-	1.000	63	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
30	M.B.	weibl.	48	Cholelithiasis	-	256	70	Postop. Diastase- erhöhung nach Cho- lezystektomie
31	L.W.	weibl.	78	Cholezystitis	-	256	63	

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Einweisungsdiagnose	Typische Beschwerden	Diastase WE	AT III Sek.	Bemerkungen
32	K.W.	weibl.	25	Polyposis des Kolons	-	1.000	71	
33	E.H.	weibl.	51	Z.B.Appendizitis Pankreatitis	-	512	89	
34	K.Sch.	weibl.	47	Verschlußikterus	-	512	78	Postop.Diastase- erhöhung nach He- patojejunostomie. gestorben.Bei Ob- duktion Pankreas unauffällig.

Die in den Tabellen angegebenen Werte beziehen sich immer auf den Aufnahmetag bzw. bei postoperativer Diastaseerhöhung auf den ersten postoperativen Tag.

IIG2) Die folgenden Beispiele sollen das Verhalten von Antithrombin-III und Diastase während des Krankheitsverlaufes an einigen typischen Fällen veranschaulichen.

Abbildung 1

Fall Nr. 1, Tabelle 2. M.K., weiblich, 38 J.

Einweisungsdiagnose: Cholelithiasis, Pankreatitis

Bei der Patientin wurde neben einer bestehenden Cholelithiasis mit typischen Gallenkoliken wegen einer Diastaseerhöhung von 1000 WE bei der Aufnahme eine Pankreatitis angenommen und entsprechend behandelt. Auffällig war, daß für eine Pankreatitis sprechende Beschwerden fehlten. Die Antithrombin-III Werte lagen über den ganzen Behandlungszeitraum ebenfalls im Normbereich, so daß die Diastaseerhöhung als für eine Pankreatitis unspezifisch angesehen werden muß, zumal sich bei der anschließenden Cholezystektomie (12.3.65) keine Zeichen einer abgelaufenen Pankreatitis nachweisen ließen.

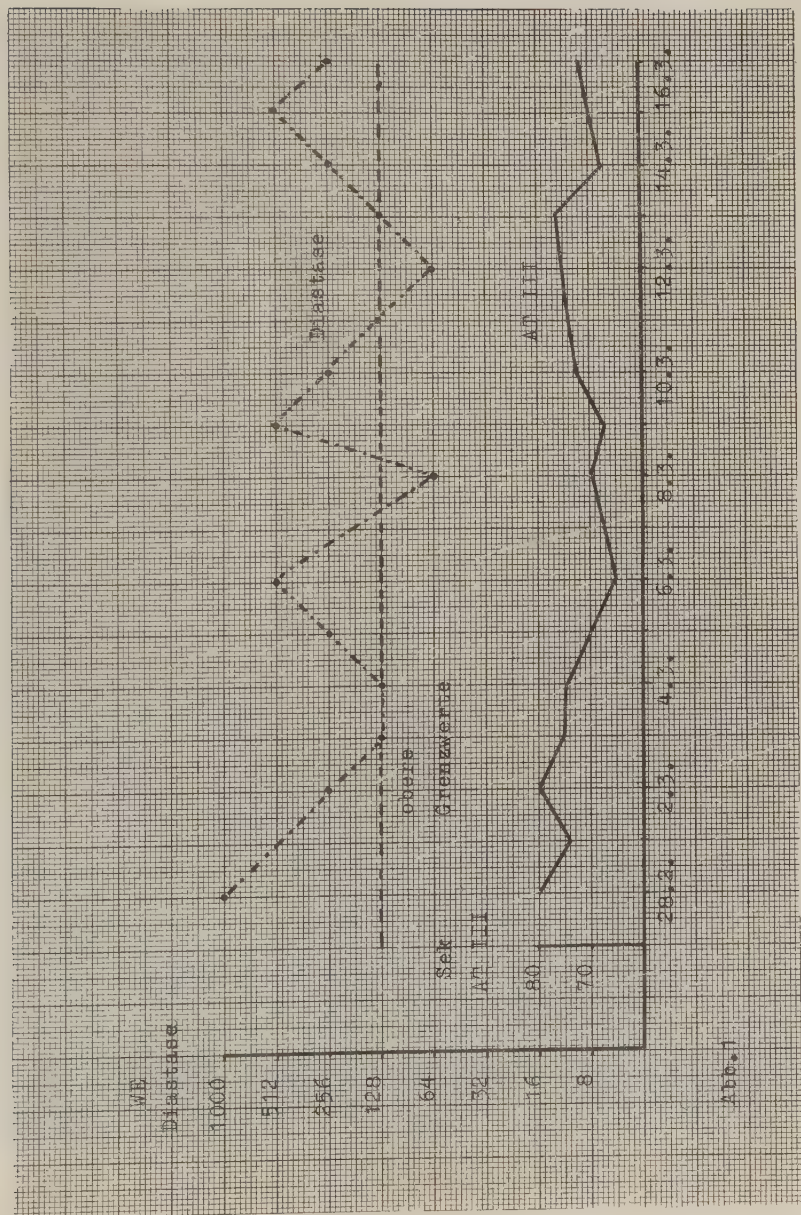


Abb. 1

Abbildung 2

Fall Nr.8, Tabelle 1. A. Th., weiblich, 53 J.

Einweisungsdiagnose: Pancreatitis acuta.

Nachdem im Herbst 1964 röntgenologisch Gallensteine nachgewiesen waren, traten seit dem 15. 8. 65 vermehrt kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch mit Erbrechen auf. Bei der stationären Aufnahme am 19. 8. fand sich ein diffuser Druckschmerz im Oberbauch mit Punctum max. paraumbilical. Die Schmerzen strahlten gürtelförmig nach links in die Rücken- und Schulterpartie aus. Keine Bauchdeckenabwehrspannung, kein Loslaßschmerz, kein Ikterus. Leukozyten: 9000/cmm, BSG 112/123. Einleitung einer spezifischen Pankreatitistherapie.

Am 20. 8. sind die paraumbilicalen Schmerzen nur noch gering, jedoch ist eine deutliche Druckempfindlichkeit im rechten Unterbauch aufgetreten, die eine Laparatomie zum Ausschluß einer Appendizitis erforderlich machte. Dabei fanden sich über das Peritoneum verstreut Fettgewebsnekrosen als Ausdruck einer Pankreatitis. Am 22. 8. fühlt sich die Patientin deutlich besser, am 25. 8. ist sie beschwerdefrei, und es kann mit peroraler Flüssigkeitszufuhr begonnen werden.

Epikrise: Es handelt sich um eine durch Laparatomie gesicherte Pancreatitis acuta mit nur mäßiger Diastaseerhöhung aber hoch pathologischen Antithrombin-III Werten. Während das Antithrombin-III unter der Therapie kontinuierlich zur Norm abfiel, zeigten die Diastasewerte auch im weiteren Verlauf erhebliche Schwankungen. Es war auffällig, daß das klinische Bild mit den Antithrombin-III Werten korrelierte, während mit den Diastasebefunden keine Übereinstimmung bestand.

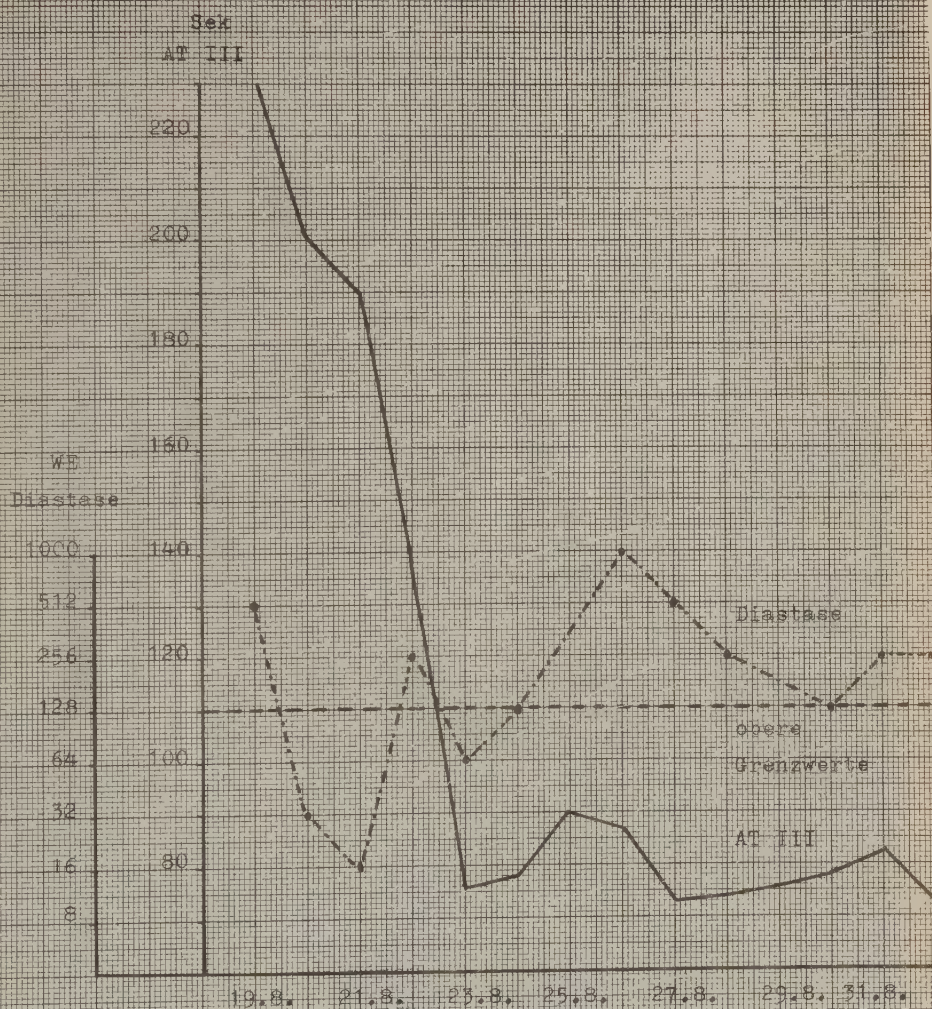


Abb. 2

Abbildung 3

Fall Nr.1, Tabelle 1. A. H., weiblich, 53 J.

Einweisungsdiagnose: Pancreatitis acuta

Bei der Aufnahme am 2. 3. 65 hatte die Patientin einen deutlichen Druckschmerz paraumbilical ohne Bauchdeckenabwehrspannung. Resistenzen waren im Abdomen nicht zu tasten. Leukozyten: 11.000. Unter der spezifischen Pankreatitisbehandlung klangen die Beschwerden innerhalb von 4 Tagen ab. Am 6. 3. war die Patientin beschwerdefrei, und am 10. 3. konnte mit der aufbauenden Diät begonnen werden. Leukozyten am 11. 3.: 7.000.

Epikrise: Der Abfall des Antithrombin-III Spiegels korrelierte ausgezeichnet mit dem klinischen Verlauf. Vom 6. 3. an lagen die Werte im Normbereich. Die Diastase dagegen zeigte erhebliche Schwankungen. Von 256.000 WE am 4. 3. fiel sie auf 64 WE am 5. 3. und stieg am 6. 3. wieder auf 1.000 WE an. Bis zur Entlassung lagen die Diastasewerte um 512 WE, ohne daß die Patientin die geringsten Beschwerden hatte.

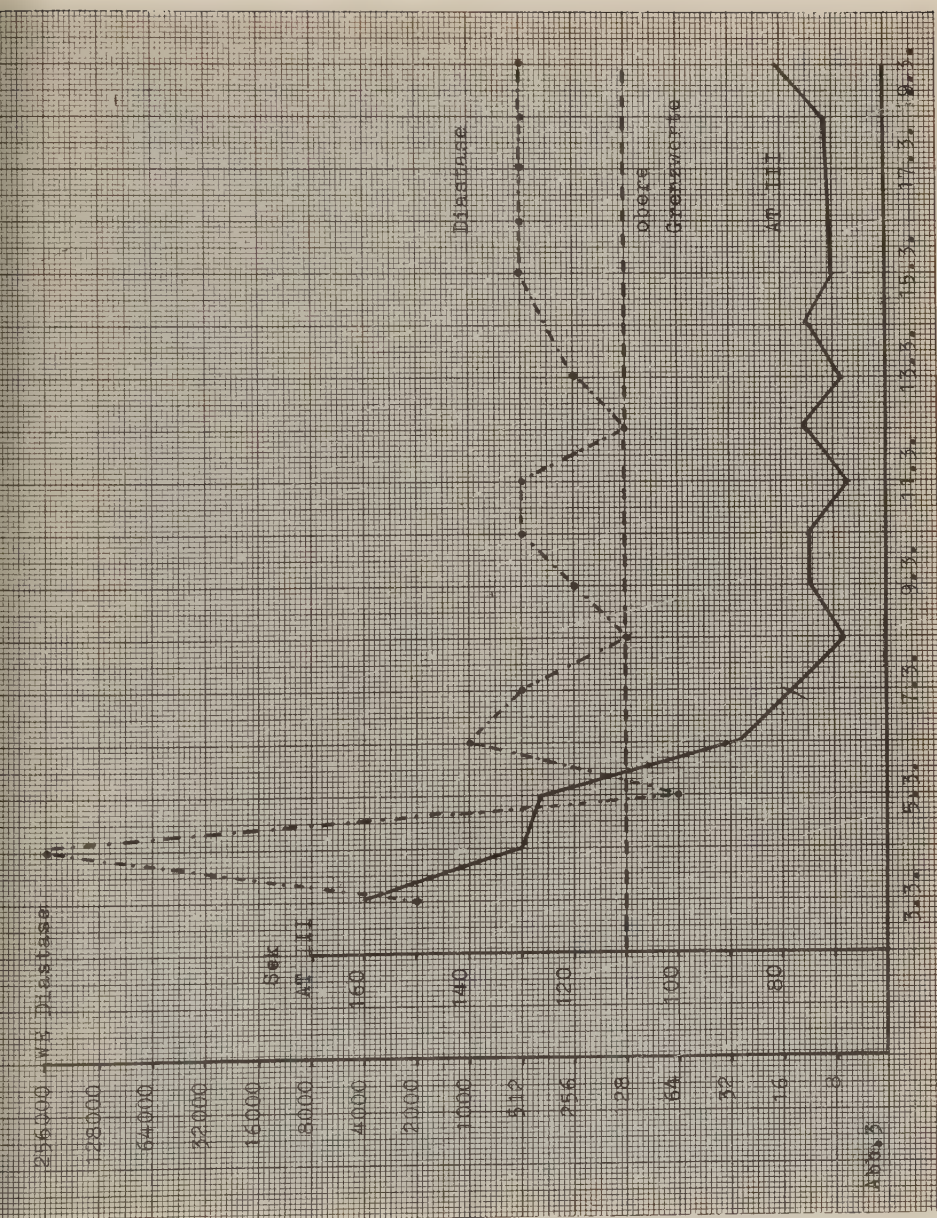


Abbildung 4

Fall Nr.5, Tabelle 1. K.V., weiblich, 59 J.
Einweisungsdiagnose: Cholelithiasis, Choledocholithiasis,
Hydronephrose bei Nierenstein re.

Am 28. 4. 65 wurde bei der Patientin die Cholezystektomie mit Choledochusrevision durchgeführt. Leukozyten: 8.700. Einen Tag später bekam die Patientin heftige Schmerzen im linken Oberbauch, die unter einer typischen Pankreatitistherapie am nächsten Tage wieder abklangen. Am 1. 5. war die Patientin beschwerdefrei. Nach 7 Tagen (8.5.) jedoch stieg die Temperatur auf 39,0° C an, und am 9. 5. entleerte sich nach Sondieren des alten Drainagekanals (T-Drain) galliggefärbte Flüssigkeit mit mehreren weißen Sequestern. Leukozyten am 12. 5.: 16.400. Der Drainagekanal wird gespült, dabei entleeren sich typische Fettgewebse Nekrosen.

Am 16. 6. wird wegen eines Nierenbeckensteins rechts die Nephrektomie durchgeführt. Dabei finden sich ausgedehnte retroperitoneale Fettgewebse Nekrosen als Folge einer abgelaufenen Pankreatitis.

Epikrise: Hier handelt es sich um eine postoperative Pankreatitis, die bei einer später durchgeführten Nephrektomie intraoperativ bestätigt wurde. Die Diastase war am 2. postoperativen Tag auf 8 WE abgefallen und stieg am nächsten Tage wieder auf 512 WE an. Dagegen fielen die Antithrombin-III Werte gleichmäßig innerhalb von drei Tagen zur Norm ab.

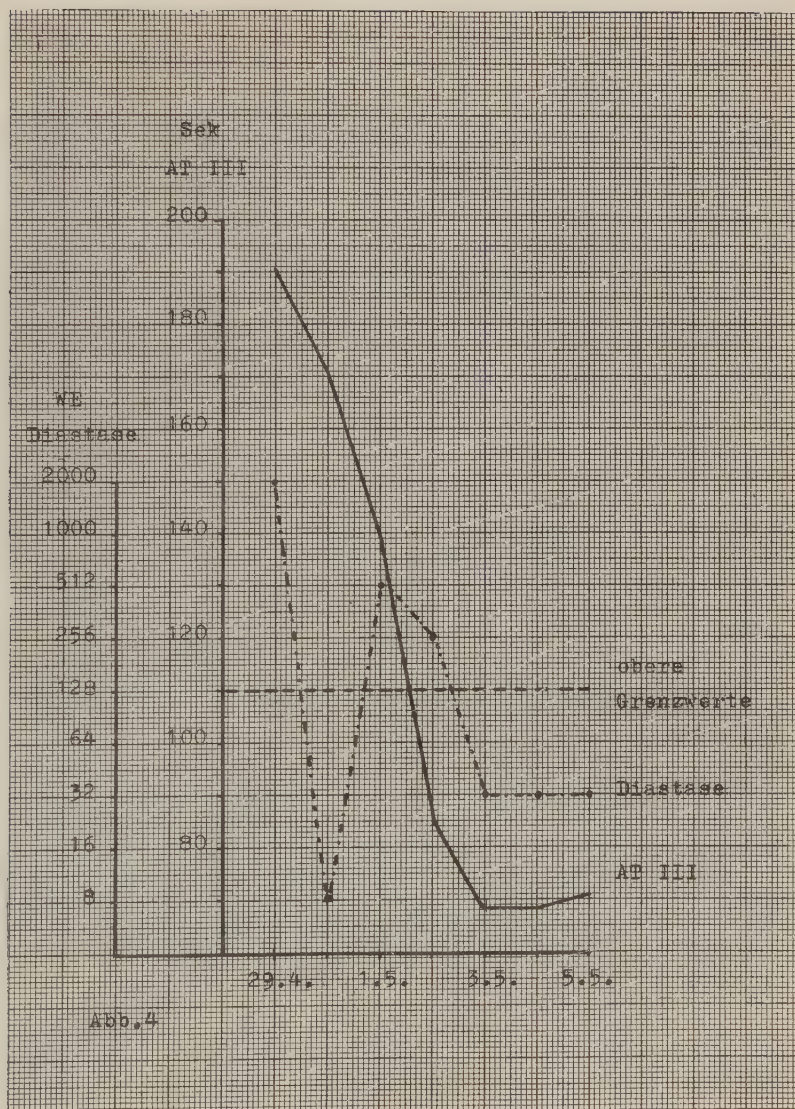


Abbildung 5

Fall Nr. 18, Tabelle 2, L.St., weiblich, 54 j.
Einweisungsdiagnose: Verschlußikterus.

Bei der Patientin wurde am 30.11.65 die Cholezystektomie mit Choledochusrevision durchgeführt. Insbesondere fanden wir keine subjektiven, auf eine Pankreatitis deutenden Beschwerden.

Epikrise: Die postoperative Diastaseerhöhung muß als für eine Pankreatitis unspezifisch angesehen werden, da die für eine postoperative Bauchspeicheldrüsenentzündung sprechenden klinischen Symptome fehlten. Noch am 10. postoperativen Tag lag eine Diastaseerhöhung von 512 WE vor, obwohl die Patientin schon lange nicht mehr bettlägerig war und sich völlig wohl fühlte. Die Antithrombin-III Werte dagegen lagen, dem klinischen Bild entsprechend, während des gesamten postoperativen Behandlungszeitraumes im Normbereich.

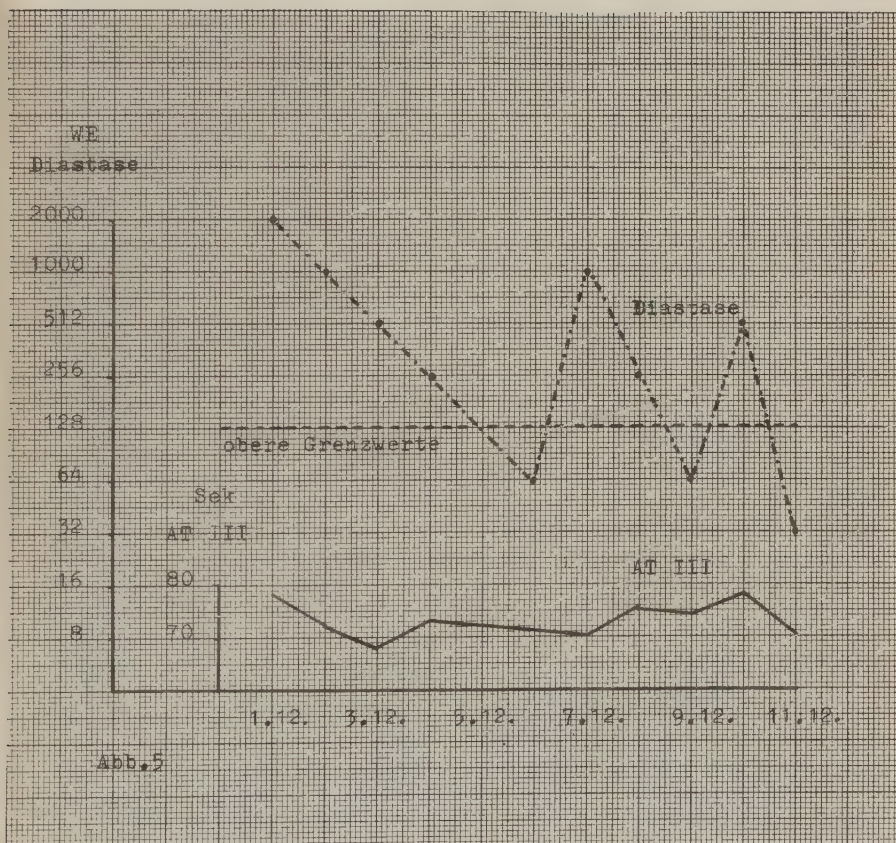


Abb. 5

Abbildung 6

Fall Nr.14, Tabelle 1, H.W., männlich, 56 J.
Einweisungsdiagnose: Magenblutung, Ulcus duodeni.

Seit 3 Jahren wurde der Patient wegen unklarer Oberbauchbeschwerden unter der Diagnose Leber-Gallenleider behandelt. Am 4. 9. 65 kollabierte er während der Arbeit, am 6. 9. traten Haematemesis und Teerstühle auf. Zunächst Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus und am 14. 9. Verlegung zu uns. Bei der Aufnahme fand sich ein Druckschmerz im epigastrischen Winkel ohne allgemeine Bauchdeckenabwehrspannung. Hb 6,8g %. Sofortige Magenresektion nach B II. Das Ulcus, das in den Pankreaskopf penetriert war, wurde mit entfernt und sofort eine spezifische Pankreatitistherapie eingeleitet.

Am 15. 9. klagte der Patient über nach links ausstrahlende Schmerzen im gesamten Abdomen mit Punctum max. paraumbilical und zeigte starke Unruhe. Am 16. 9. keine Befundänderung, während am 17. 9. eine deutliche subjektive Besserung eintrat, am 18. 9. war der Patient beschwerdefrei.

Epikrise: Obwohl während des gesamten Verlaufs die Diastasewerte im Normbereich lagen, war schon bei der Aufnahme präoperativ der Antithrombin-III Wert stark erhöht. Der Abfall des Antithrombin-III ging mit der Besserung des klinischen Befundes parallel.

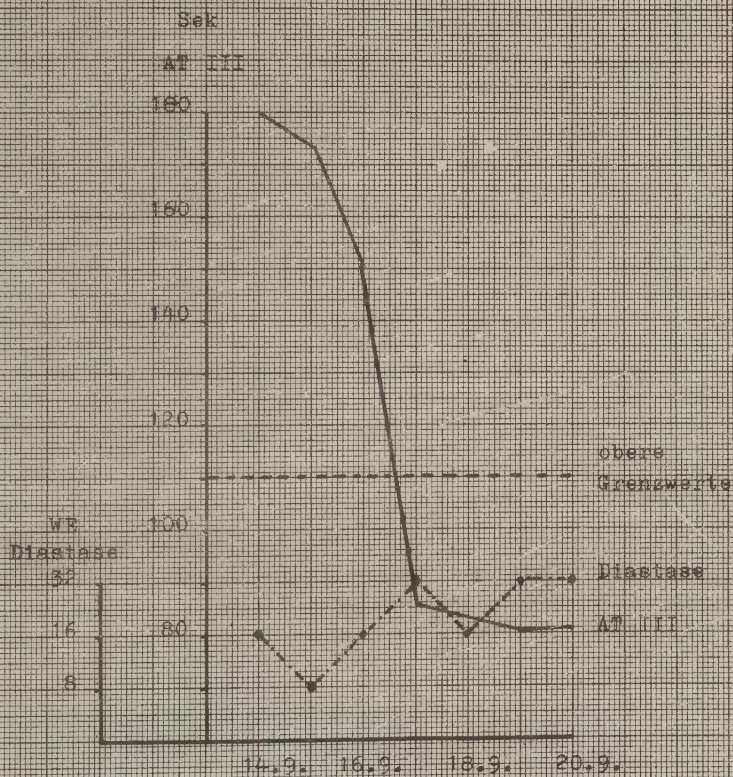


Abb. 6

IID

Diskussion

Wie aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen ersichtlich ist, besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Erhöhung von Diastase und Antithrombin-III Werten. Dieses gilt nicht nur für die akute, sondern auch für die postoperative Pankreatitis.

Auffällig war, daß zwischen pathologisch erhöhtem Antithrombin - III Spiegel und der klinischen Symptomatik eine gute Übereinstimmung bestand. Alle Patienten, die erhöhte Antithrombin - III Werte hatten, boten klinische Zeichen einer akuten bzw. postoperativen Pankreatitis. Demgegenüber fanden wir in der Mehrzahl der Fälle eine isolierte Diastaseerhöhung ohne gleichzeitiges Bestehen klinischer Beschwerden bzw. einer entsprechenden Antithrombin - III Erhöhung. Wir befinden uns dabei in guter Übereinstimmung mit BERCHTHOLD (5), nach dem es zweifelhaft ist, ob die vermehrte Diastase in den Körperflüssigkeiten überhaupt pathognomonisch für das Vorliegen einer Pankreatitis ist. Dies um so mehr, als man bei einer großen Zahl von Erkrankungen Diastaseerhöhungen findet: Pankreatitis; Parotitis; akute Cholezystitis; Leberzirrhose; Gallenwegserkrankungen; Magendarmulzera; Mesenterialvenenthrombose; Dünndarmileus; Morbus Basedow; Tetanie; Schock; schwerer Nierenschaden; Neurose (5, 42, 51).

Neben den vielen unspezifischen Diastaseerhöhungen fanden wir bei 3 Patienten mit einer Pankreatitissymptomatik normale Diastasewerte. GRIESSMANN (23) fand in 20 % der Fälle bei Patienten mit einer Pankreatitis normale Diastasewerte. Er führte in einem Teil der Fälle das Versagen der Diastasebestimmung darauf zurück, daß bei Pankreastotale nekrose eine Fermentproduktion nicht mehr möglich sei und sich somit in den Körperflüssigkeiten keine Diastase aus dem Pankreas mehr befinden könne. Bei 2 von unseren 3 Patienten mit fehlender Diastaseerhöhung bei einer Pankreatitis

lag sicherlich keine Totalnekrose der Bauchspeicheldrüse vor, so daß uns die fehlende Diastaseerhöhung eher ein Zeichen ihrer Unspezifität für eine Pankreatitis zu sein scheint.

Dagegen fanden wir bei aller 20 Patienten, die Symptome einer Pankreatitis zeigten, pathologisch erhöhte Antithrombin-III Werte. Wir befinden uns dabei in guter Übereinstimmung mit INNERFIELD (28), der eine ausgezeichnete Korrelation von Antithrombin-III Spiegel und klinischem Pankreatitisbefund feststellte. Außer bei Pankreatitis findet man nur noch bei chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, Stauungsleber und Pankreaskarzinom erhöhte Antithrombin-III Werte (9). Diese Erkrankungen sind gegenüber einer akuten Pankreatitis dadurch leicht abgrenzbar, daß es sich in allen Fällen um chronische Leiden handelt.

Auch für die Verlaufskontrolle ist nach unseren Ergebnissen die Antithrombin-III Bestimmung der Diastasebestimmung überlegen. FORELL (15) weist darauf hin, daß erhöhte Fermentwerte im Blut und Urin trotz Fortbestehens der Erkrankung meistens nur für kurze Zeit angetroffen werden. Über die Ursache der schnellen Rückkehr zu "pseudonormalen" Diastasewerten ist nichts Sicheres bekannt. Es sei denn, es liegt eine totale Pankreasnekrose vor, da dann ja keine Fermentproduktion mehr stattfinden kann. FORELL (15) folgert, daß die Diagnose von Pankreaserkrankungen aufgrund der Diastasebestimmungen im Blut oder Urin wegen der bereits nach wenigen Stunden einsetzenden, zum Teil funktionell bedingten Einschränkung der Fermentproduktion meistens nur zu Beginn der Erkrankung möglich sei. Weiterhin betont er, daß die Rückkehr erhöhter Pankreasfermente zu normalen Werten nicht die sichere Annahme zulasse, die Pankreaserkrankung sei überwunden oder ausgeheilt. Deshalb bestehe auch keine Berechtigung, lediglich aus dem Verhalten der Pankreasfermente auf die Wirksamkeit der Therapie zu schließen. Auch wir beobachteten, daß unabhängig von der Dauer der Therapie oder dem klinischen Befund des Patienten die Diastasewerte erheblichen Schwankungen unterlagen (siehe Abbildung 1 - 6).

Bei einigen unserer Patienten lagen noch am Ende ihres Klinikaufenthaltes bei völligem Wohlbefinden die Diastasewerte um 512 WE. Bei Patienten mit schwerer Pankreatitis traten dagegen häufig schon am zweiten bzw. dritten Krankheits-tage Werte um 64 WE auf, die im Gegensatz standen zu den noch bestehenden klinischen Symptomen. Wir sind danach zu der Überzeugung gelangt, daß erhöhte Diastasewerte für die Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Pankreatitis nicht zu verwerten sind. Dagegen ist nach unseren Ergebnissen die Antithrombin-III Bestimmung nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die Verlaufskontrolle weit besser geeignet, denn wir fanden eine gute Übereinstimmung zwischen dem Abfall des Antithrombin-III Spiegels zur Norm und der klinischen Besserung des Patienten. Einen plötzlichen unkorrelierten Abfall der Antithrombin-III Werte haben wir nie beobachtet. Die Werte normalisierten sich unter der Therapie im Durchschnitt innerhalb von 4 Tagen. INNERFIELD (28) fand noch am 5. Tag nach Beginn der Pankreatitissymptome eine deutliche Erhöhung des Antithrombin-III Spiegels. Bei den von uns beobachteten Patienten kam es in keinem Falle zu einem Wiederanstieg des Antithrombin-III auf pathologische Höhe.

Nach unseren Ergebnissen ist daher auch für die Verlaufskontrolle einer Pankreatitis die Antithrombin-III Bestimmung der Diastasebestimmung als spezifischer vorzuziehen.

Für die postoperative Pankreatitis, die ihrer Genese nach ja eine autodigestiv-tryptische Pankreatitis ist, gelten die gleichen Schlußfolgerungen. Von 31 Patienten, bei denen eine postoperative Diastaseerhöhung vorlag, boten nur 7 Patienten klinische Zeichen einer Pankreatitis und nur bei diesen 7 Patienten war der Antithrombin-III Spiegel erhöht. Somit ist besonders die postoperative Diastaseerhöhung in den meisten Fällen als für eine Pankreatitis unspezifisch anzusehen. Selbst Werte um 2.000 WE erwiesen sich als uncharakteristisch für eine postoperative Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Über die Ursache der Erhöhung des Antithrombin-III

Spiegels bei Pankreaserkrankungen ist nichts Sicheres bekannt. Es scheint möglich, daß das Antithrombin-III, das im Blut in einer inaktiven Vorstufe als Antithrombinogen vorkommt, durch proteolytische Spaltung dieser Vorstufe entsteht. Möglicherweise wird diese Spaltung vom Trypsin vollzogen. Auch der Mechanismus der Diastaseerhöhung bei der Pankreatitis ist noch nicht aufgeklärt. Es wird angenommen, daß der Anstieg der Serum- und Harndiastase lediglich die Folge einer Resorption des Speichelergusses ist.

Unsere Ergebnisse erlauben die Schlußfolgerungen, daß für die Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Pankreatitis die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels der Diastasebestimmung als spezifischer vorzuziehen ist, während erhöhte Diastasewerte in den meisten Fällen für eine Pankreatitis uncharakteristisch sind.

Auch gegenüber der Serumlipase, die ebenfalls spezifisch für eine akute Pankreatitis ist, besitzt die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels große Vorteile: Die Bestimmung des Antithrombin-III erfordert eine kürzere Zeit als die Lipasebestimmung. Außerdem ist das Antithrombin-III während der gesamten Krankheitsdauer erhöht, dagegen steigt die Lipase erst 24 Stunden nach Beginn der Pankreatitis an.

Aus unseren Ergebnissen lassen sich auch für die Therapie einige Schlußfolgerungen ziehen. Nach der Einführung der Fermentinhibitoren in die Pankreastherapie wurde häufig das Verhalten der Diastase als ein Indikator für die Wirksamkeit der Therapie angesehen. Dies ist aber nicht zulässig, denn der Fermentinhibitor hat nach unseren Ergebnissen keinen direkten Einfluß auf die Höhe der Diastase in den Körpersäften. Außerdem ist ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den Diastasewerten und dem intraoperativ festgestellten Pankreasbefund nicht feststellbar. Es ist theoretisch denkbar, daß bei einer Pankreatitis durch die Therapie mit Fermentinhibitoren der Trypsis Einhalt geboten wird und damit das sonst auftretende Speichelödem nicht entsteht und so auch keine Pankreasdiastase im Blut und Urin durch Resorption erscheinen kann. Auch FORELL (15) weist darauf hin, daß erhöhte Fer-

mentwerte trotz Fortbestehens der Erkrankung nur für kurze Zeit angetroffen werden und daß das Verhalten der Pankreasfermente keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie zuläßt. Damit erhebt sich die Frage, ob der häufig rasche Abfall der Diastase wirklich ein Erfolg der Behandlung mit Fermentinhibitoren und nicht vielmehr ein von der Therapie unabhängiges Ereignis ist. Bei vielen unserer Patienten fanden wir erhöht Antithrombin-III Werte, obwohl die Diastase schon zur Norm abgefallen war. In diesen Fällen bestanden auch weiterhin klinische Zeichen einer Pankreatitis. So ist die Antithrombin-III Bestimmung auch als ein wichtiges Hilfsmittel für die Beurteilung des Therapieerfolges anzusehen.

Wir haben außerdem häufig beobachtet, daß nach einigen Tagen trotz anhaltendem völligen Wohlbefindens der Patienten und bleibender normaler Antithrombin-III Werte die Diastase wieder auf pathologische Höhe anstieg. In diesen Fällen wurde früher oft das Auftreten eines Rezidivs angenommen, vor allem dann, wenn vorher die Fermentinhibitortherapie abgesetzt worden war. Nach unseren Befunden handelt es sich dabei um eine unspezifische Diastaseerhöhung (siehe Abbildung 7, S. 43)

Es gibt aber auch Fälle, bei denen unter der Therapie die Diastase rasch auf Normalwerte abfiel und die klinischen Beschwerden zurückgingen, ohne daß sich dabei die Antithrombin-III Werte völlig normalisierten. Erneuter Diastaseanstieg und Zunahme der klinischen Beschwerden ist in solchen Fällen kein Rezidiv, sondern, wie die Antithrombin-III Bestimmungen ausweisen, eine noch nicht völlig ausgeheilte Ersterkrankung.

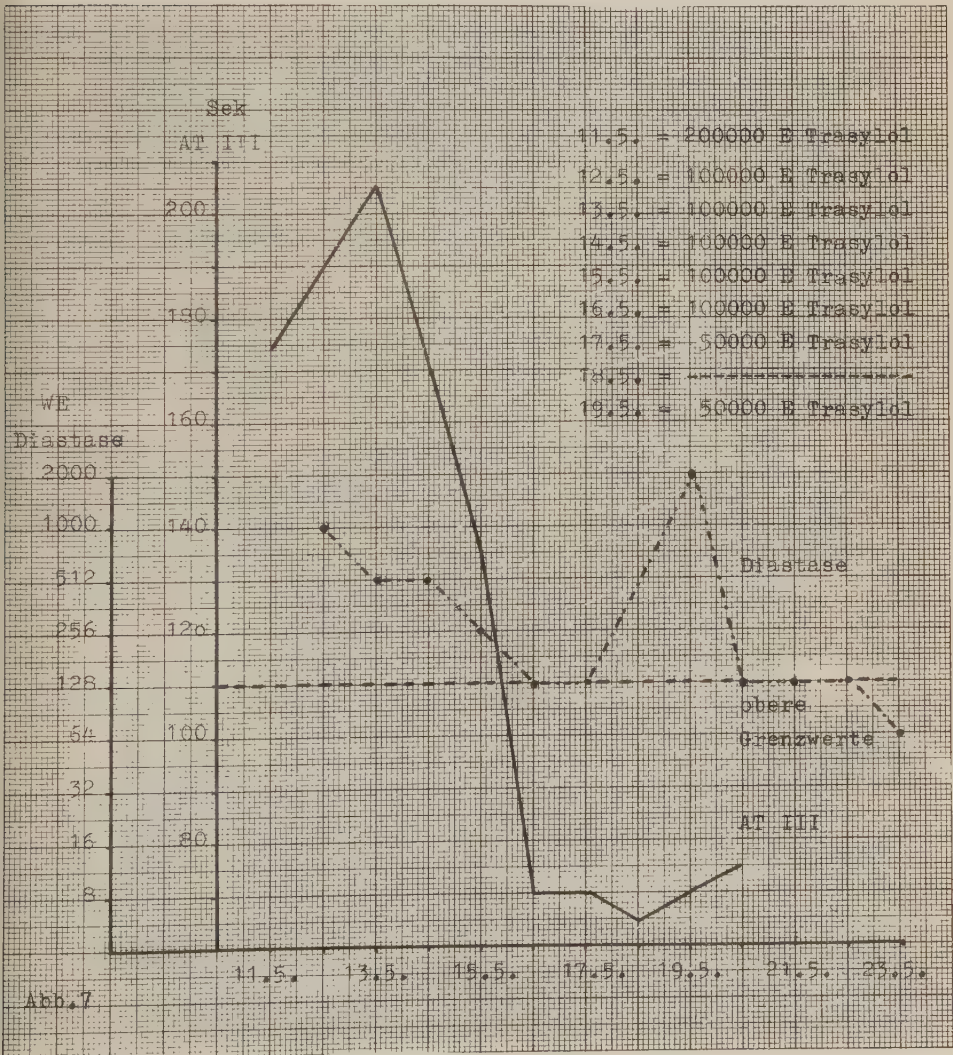
Aus unseren Untersuchungen ergeben sich darüber hinaus grundlegende Zweifel, ob die Fermentinhibitoren überhaupt einen Einfluß auf die Diastase in Blut und Urin haben, denn aus unserer Abbildung 1 (S. 29), die nur ein Beispiel aus vielen solchen Verläufen zeigt, geht hervor, daß trotz intensiver Therapie mit Fermentinhibitoren die Diastasewerte nicht beeinflußt wurden. Daraus ergibt sich, daß die alleinige Diastaseerhöhung keine Indikation für eine Therapie mit Fermentinhibitoren darstellt. Demgegenüber ermöglicht die Anti-

thrombin-III Bestimmung eine spezifische Indikationsstellung und Erfolgsbeurteilung.

Abbildung 7

Fall Nr. 4 (Tab. 1) E.R., weibl., 53 J.

Einweisungsdiagnose: Pankreatitis.



III

Zusammenfassung

Einleitend wird eine Einteilung der Pankreatitis nach dem klinisch-anatomischen Bild gegeben. Die heute gültigen Vorstellungen über Pathogenese, Verlauf und Spätfolgen der autodigestiv-tryptischen Pankreatitis werden ausführlich diskutiert.

Im Abschnitt "Therapie" wird insbesondere auf die Anwendung von Fermentinhibitoren hingewiesen.

Anschließend werden die verschiedenen Möglichkeiten erörtert, mit Hilfe von Röntgen-, Blutuntersuchungen, Ferment- und Antithrombin-III Bestimmungen eine Pankreatitis zu diagnostizieren. Die klinische Symptomatik der Pankreatitis wird eingehend besprochen.

Im Kapitel Methodik wird kurz auf die Biochemie und Bestimmung von Antithrombin-III und Diastase eingegangen. Die Ergebnisse der Vorversuche zur Methodik werden angegeben und statistisch ausgewertet.

Die klinischen Ergebnisse erscheinen in Tabellenform. Einige charakteristische Fälle werden anhand von Abbildungen eingehend besprochen. Wir haben bei 54 Patienten aus dem laufenden Krankengut, die entweder däs klinische Bild einer Pankreatitis boten oder eine Erhöhung der Urindiastase zeigten, Parallelbestimmungen von Antithrombin-III im Serum und Urindiastase durchgeführt. Die Bestimmungen erfolgten täglich, entweder bis zur Normalisierung der Werte oder zum Verschwinden der klinischen Symptome. Dabei erwies sich in der Mehrzahl der Fälle die erhöhte Urindiastase als unspezifisch für eine Pankreatitis. Insbesondere für die Verlaufskontrolle war die Bestimmung der Diastase nicht geeignet, da häufig schon am zweiten oder dritten Krankheitstage trotz Fortbestehens der Pankreatitissymptomatik Werte um 64 WE auftraten, bei anderen Patienten dagegen bis zum Ende der stationären Behandlung bei völligem Wohlbefinden die Werte um 512 WE lagen. Sowohl für die Diagnostik als auch für die Verlaufskontrolle fanden wir eine gute Übereinstimmung des Antithrom-

bin-III Spiegels mit dem klinischen Bild.

In der Diskussion werden neben den Konsequenzen für die Diagnostik auch die Schlußfolgerungen, die sich nach unseren Ergebnissen für die Therapie ergeben, ausführlich dargelegt.

Nach unseren Untersuchungsergebnissen ist die Bestimmung des Antithrombin-III Spiegels für die Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Pankreatitis der Diastasebestimmung vorzuziehen. Darüberhinaus ermöglicht die Antithrombin-III Bestimmung eine spezifische Erfolgsbeurteilung der Therapie.

IV

Literaturverzeichnis

- 1) ASANG, E. Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 294, 305 (1960)
- 2) ASANG, E. Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 293, 645 (1960)
- 3) ASANG, E. Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 294, 83 (1960)
- 4) BAUMGART, R. u. Behandlung der akuten Pankreatitis mit Panthesin-Hydergin.
MUSSE, G. Zbl. Chir. 85, 325 (1960)
- 5) BERTHOLD, R. Über die chirurgischen Indikationen bei der akuten und chronischen Pankreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 92, 1655 (1962)
- 6) BENZER, H. u. Experimentelle Untersuchungen
BLÜMEL, G. u. über die Wirkungen tryptischer und antitryptischer Fermente auf den Eiweißstoffwechsel und die Blutgerinnung.
PIZZA, F. Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie 202, 385 (1961)

- 7) BODE, F.-F. Die akute Pankreatitis vor und nach Eingriffen an den Gallenwegen
Chirurg 34, 207 (1963)
- 8) BUMM, H.-W. u. Akute autodigestiv-tryptische
WELTE, W. Pankreatitis. Theoretische Grundlagen und klinische Erfahrungen.
Chirurg 32, 108 (1961)
- 9) DEUTSCH, E. Gerinnungsphysiologie in: Naegeli-Matis, Die Thromboembolischen Erkrankungen.
Schattauer Verl. Stuttg. 1960
- 10) DOBOVICNIK, W. u. Über die Bildung des Kallikrein
FORELL, M. M. im Pankreas.
Zschr.klin.Med. 156, 381 (1960)
- 11) DOERR, W. Pankreatitis: Pathogenese, Formen, Häufigkeit.
Langenbecks Archiv klin. Chir.
292, 552 (1959)
- 12) FORELL, M. M. Zur Therapie der akuten Pankreatitis.
Langenbecks Archiv klin. Chir.
292, 610 (1959)
- 13) FORELL, M. M. Aktivierung und Inaktivierung proteolytischer Fermente des Pankreas und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch.med.Wschr. 86, 981 (1961)
- 14) FORELL, M. M. Die Diagnose einer Pankreaserkrankung.
Münch.med.Wschr. 102
2490 (1960)

- 15) FORELL, M. M. u.
DOBOVICNIK, W. Über Möglichkeiten und Grenzen
der Erkennung akuter und chroni-
scher Pankreaserkrankungen auf-
grund von Diastase-Lipase und
Trypsinbestimmungen
Klin.Wschr. 37, 1018 (1959)
- 16) FORELL, M. M. u.
DOBOVICNIK, W. Über die Möglichkeit, durch Inak-
tivierung des Trypsin die akute
Pankreatitis kausal zu beeinflus-
sen.
Klin.Wschr. 39, 47 (1961)
- 17) FORELL, M. M. Zum Problem der Pankreatitis und
Pankreatitistherapie.
Med. Klinik. 57, 864 (1962)
- 18) FORELL, M. M. u.
DOBOVICNIK, W. Der Einfluß des Alloxandiabetes
auf die Diastase, Lipase und das
Kallikreinogen im Blut.
Zschr.klin.Med. 156, 389 (1960)
- 19) FREY, E. K. Der Kallikreininaktivator und
seine klinische Anwendung.
Med. Klinik. 57, 875 (1962)
- 20) GEIGY, DOCUMENTA Wissenschaftliche Tabellen
Herausgeber: I. R. Geigy, A.G.
Red. Konrad Dim, Basel, Juni 1960
- 21) GODT, E. Die akuten Pankreaserkrankungen
und ihre kausale Behandlung.
Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie
205, 105 (1962)
- 22) GREVE, H. E. u.
BIRCKS, W. Chirurgische Diagnostik und Thera-
pie der wichtigsten exokrinen Pan-
kreaserkrankungen.
Med.Klinik 57, 249 (1962)

- 23) GRIESSMANN, H. Therapie der Pankreaserkrankungen.
Med. Welt 1962, 1287.
- 24) GRÖZINGER, K.-H. u. Tierexperimentelle Untersuchungen
ARTZ, G. P. zur Beeinflussung der Pankreatitis
mit dem Fermentinhibitor Trasylol.
Langenbecks Archiv klin. Chirurgie
305, 150 (1964)
- 25) HASCHE, E. Die akute Pankreasnekrose als post-
operative Komplikation.
Bruns Beitr.klin.Chir. 195,
129 (1957)
- 26) HEINSEN, H.A. Zur Klinik der chronisch rezidi-
vierenden Pankreatitis.
Med.Welt 1960, 901
- 27) HERMANN, R. E. and The role of incomplete Pancreatic
DAVIS, J. H. duct obstruction in the etiolo -
gy of pancreatitis.
Surgery 48, 318 (1960)
- 28) INNERFIELD, I. Antithrombintiter in acute pancrea-
ANQUIST and titis.
BENJAMIN, J. W. American J. Med. 12, 24 (1952)
- 29) JIRZIK, H. Fermentinhibitoren bei akuter Pan-
kreatitis
Ztrbl. Chir. 85, 2314 (1960)
- 30) JÜRGENS, J. Über das Verhalten antithrombischer
Substanzen bei Erkrankungen der
Leber.
Dtsch. Archiv klin. Med. 200,
67 (1952)

- 39) MAURER, W. Die Wirkung eines Fermentinhibitors auf glattmuskuläre Organe. Arzneimittel-Forschung 12, 32 (1962)
- 40) MÜLLER-SEIFERT Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. J.F. Bergmann Verlag München 1962
- 41) PERLICK, E. Antikoagulantien. Ihre Bedeutung für die angewandte Gerinnungsphysiologie, Pathologie und Klinik-hirnembolischer Erkrankungen. VEB Georg Thieme Verlag Leipzig 1959
- 42) POKA, L. u. SZABO, L. Beitrag zum Klinikum der Pankreatitis. Ztrbl. Chir. 85, 1495 (1960)
- 43) RICHTERICH, R. Enzympathologie. Enzyme in Klinik und Forschung. Springer Verlag Berlin-Göttingen Heidelberg 1958
- 44) SACHSE, B. Interne Diagnostik und Therapie der wichtigsten Exokrinen Pankreaserkrankungen Med. Klinik 57, 249 (1962)
- 45) SCHMIDT, G. Zur transvenalen Behandlung der akuten Pankreatitis Ztrbl.Chir. 85, 470 (1960)
- 46) SCHUMANN, H. D. Bedeutung des weißen Blutbildes für Erkennung und Verlaufsbeurteilung akuter Pankreaserkrankungen Langenbecks Archiv klin. Chir. 292, 618 (1959)

- 47) SOULIER, J.-P. et. Indications et maniemment des
BERNARD, J., inhibiteurs d'enzymes fibri-
BOUSSER, J., nolytiques.
DREUFUS, B., Press med. 72, 167 (1964)
HAMBURGER, J.,
PEQUIGNOT, H.
- 48) STAUBER, R. Zur Frage der postoperativen
Pankreatitis bei Operationen
an den Gallenwegen.
Ztrbl.Chir. 87, 2081 (1962)
- 49) TRAUTSCHOLD, I. u. Neuere Ergebnisse auf dem Ge-
RÜDEL, G. biet der Plasmakinine.
Klin.Wschr. 41, 297 (1963)
- 50) VOGEL, W. Die heutige Therapie der Pan-
kreatitis.
Med.Welt 1960, 189
- 51) WEHNER, W. u. Zur röntgenologischen Differen-
SCHNEIDER, H. G. tialdiagnose der akuten Pankrea-
titis.
Ztrbl.Chir. 87, 377 (1962)
- 52) WERLE, E. Biochemische Bemerkungen zur The-
rapie mit Kallikrein und Kalli-
kreininaktivator.
Langenbecks Archiv klin. Chir.
303, 5, (1963)
- 53) WERLE, E. u. Zur Frage der Therapie der Pan-
TAUBER, K. kreatitis.
HARTENBACH, W. Münch. med. Wschr. 100, 367
FORELL, M. M. (1960)
- 54) ZILL, H. Klinische und morphologische Be-
obachtungen bei der akuten Pan-
kreatitis.
Wien.med.Wschr.113, 946 (1963)

Lebenslauf

Am 14. April 1941 wurde ich als Sohn des Steuerinspektors Otto Müller und seiner Ehefrau Grete, geb. Feldmann, in Melle geboren. Im Februar 1945 fiel mein Vater in Kurland. Wir zogen dann von Melle nach Lage/Lippe in das Elternhaus meines Vaters.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Lage und von Ostern 1952 ab das neusprachliche Gymnasium des Leopoldinums I in Detmold. Von August 1958 bis Juli 1959 besuchte ich als Stipendiat des American Field Service die USA. Im März 1961 bestand ich am Leopoldinum I die Reifeprüfung und begann anschließend an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn das Studium der Medizin. Im März 1962 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im August 1963 die Ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Br. Zum zweiten klinischen Semester kehrte ich nach Marburg zurück. Im Januar 1967 bestand ich die Ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Marburg/Lahn.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Freiburg: Göppert, Haas, Hörder, Klöss, Krautwald, Mey, Schubothe, Stein, Wiemers, Wimböfer, Zollinger

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Dimroth, Drawert, Exner, Falk, Franke, Ganz, Gedigk, Grüter, Hamm, H. Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Klingenberg, Jacob, Lang, Linneweh, Mahr, Martini, Mattes, du Mesnilde Rochemont, Neubauer, Niessing, Oehmig, Petry, Poetsch, Rohen, Sauer, Schiff, Schleyer, Schlosser, F.W. Schmidt, W. Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Stender, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

